

 (19) 대한민국특허청(KR) (12) 공개특허공보(A)	(11) 공개번호 10-2016-0058098 (43) 공개일자 2016년05월24일
(51) 국제특허분류(Int. Cl.) <i>C07F 9/6561</i> (2006.01) <i>A61K 31/4365</i> (2006.01) <i>A61K 31/675</i> (2006.01) <i>C07D 495/04</i> (2006.01) (52) CPC특허분류 <i>C07F 9/6561</i> (2013.01) <i>A61K 31/4365</i> (2013.01) (21) 출원번호 10-2016-7005860 (22) 출원일자(국제) 2014년09월10일 심사청구일자 없음 (85) 번역문제출일자 2015년03월04일 (86) 국제출원번호 PCT/CN2014/086191 (87) 국제공개번호 WO 2015/039577 국제공개일자 2015년03월26일 (30) 우선권주장 201310428052.4 2013년09월17일 중국(CN)	(71) 출원인 장쑤 태슬리 디이 파마슈티컬 컴퍼니 리미티드 중국 223003 장쑤 화이안 칭푸 인터스트리얼 파크 차오양 로드 넘버 168 (72) 발명자 왕 귀첵 중국 300410 티안진 베이첵 디스트릭트 푸 지헤 이스트 로드 넘버 2 타슬리 모던 티씨엠 가든 종 준 중국 300410 티안진 베이첵 디스트릭트 푸 지헤 이스트 로드 넘버 2 타슬리 모던 티씨엠 가든 (74) 대리인 김성호

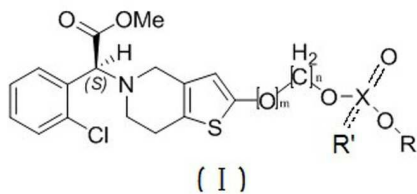
전체 청구항 수 : 총 16 항

(54) 발명의 명칭 **티에노피페리딘 유도체 및 이의 용도**

(57) 요약

본 발명은 일종의 티에노피페리딘 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 산 부가염 및 이들 화합물을 포함하는 약학 조성물에 관한다. 본 발명에 관한 티에노피페리딘 유도체는 하기 식 (I)로 표시되는 구조를 가진다.

[화학식1]



(식 (I) 중, $\overset{\cdot\cdot}{R'}$ 은 -O-R 또는 =O이고; X는 P 또는 S이며; m은 0 또는 1이고; n은 0 또는 1이며; R, R'는 동일하거나 다를 수 있으며, 각각 독립적으로 H, 할로젠 치환 또는 미치환의 C₁-C₄ 직쇄 또는 분지쇄 알킬, 페닐 또는 치환된 페닐임)

본 발명은 또한 심혈관 및 뇌혈관 질환의 치료 또는 예방용, 및 혈소판 응집 방지용 약제를 제조하는 데 있어서의 상술한 티에노피페리딘 유도체의 용도에 관한다.

(52) CPC특허분류

A61K 31/675 (2013.01)

C07D 495/04 (2013.01)

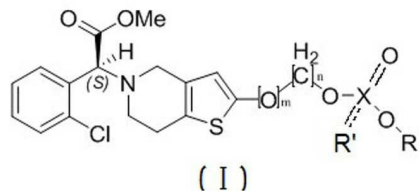
명세서

청구범위

청구항 1

하기 일반식 (I)의 티에노피페리딘 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 산 부가염.

[화학식1]



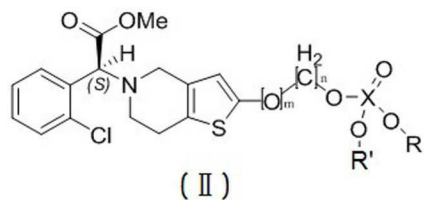
(상기 식 중, R' 은 $-\text{O}-\text{R}$ 또는 $=\text{O}$ 이고; X는 P 또는 S이며; m은 0 또는 1이고; R, R'는 동일하거나 다를 수 있으며, 각각 독립적으로 H, 할로젠 치환 또는 미치환의 C_1-C_4 직쇄 또는 분지쇄 알킬, 페닐 또는 치환된 페닐임)

청구항 2

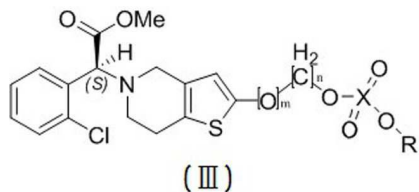
제1항에 있어서,

상기 티에노피페리딘 유도체가 하기 일반식 (II) 또는 일반식 (III)인 것인, 티에노피페리딘 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 산 부가염.

[화학식2]



[화학식3]



(상기 식 중, X는 P 또는 S이며; m은 0 또는 1이고; n은 0 또는 1이며; R, R'는 동일하거나 다르며, 각각 독립적으로 H, 할로젠 치환 또는 미치환의 C_1-C_4 직쇄 또는 분지쇄 알킬, 페닐 또는 치환된 페닐임)

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서,

X는 P이고; m은 0이며; n은 0이고; R, R'는 동일하거나 다르며, 각각 독립적으로 H, CH_3- , CH_3CH_2- , 프로필, CCl_3CH_2- 또는 페닐인, 티에노피페리딘 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 산 부가염.

청구항 4

제3항에 있어서,

상기 프로필이 이소프로필인, 티에노피페리딘 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 산 부가염.

청구항 5

제1항 또는 제2항에 있어서,

X는 P이고; m은 1이며; n은 1이고; R, R'는 동일하거나 다르며, 각각 독립적으로 H, CH₃-, CH₃CH₂-, 프로필, CCl₃CH₂-, 부틸 또는 페닐인, 티에노피페리딘 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 산 부가염.

청구항 6

제1항 또는 제2항에 있어서,

X는 S이고; m은 0이며; n은 0이고; R, R'는 동일하거나 다르며, 각각 독립적으로 H, CH₃-, CH₃CH₂-, 프로필, CCl₃CH₂-, 부틸, 또는 페닐인, 티에노피페리딘 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 산 부가염.

청구항 7

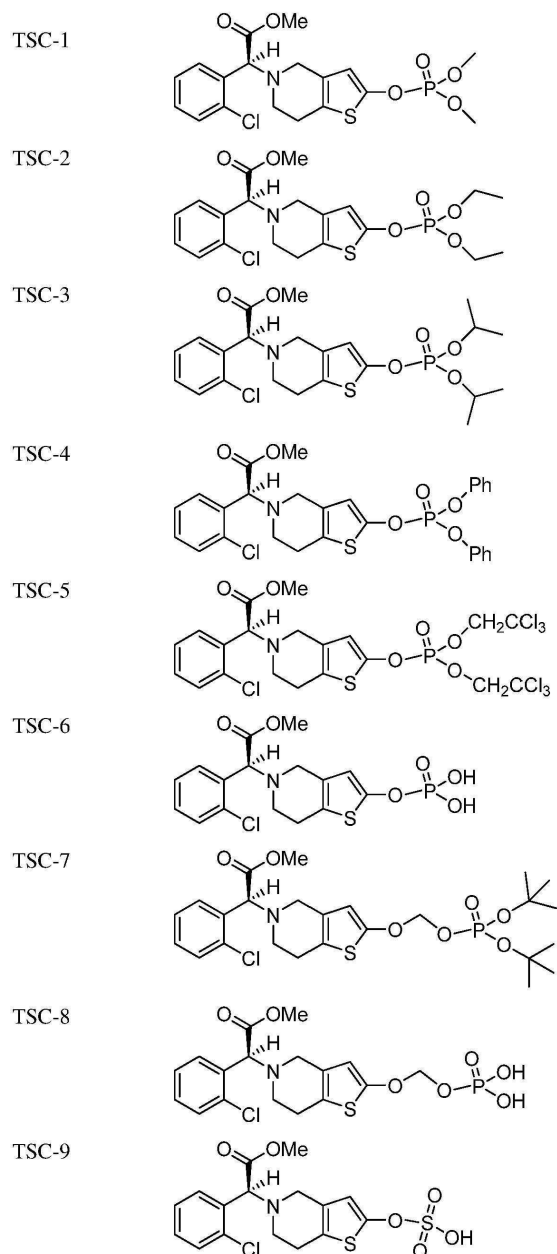
제5항 또는 제6항에 있어서,

상기 프로필이 이소프로필이고, 상기 부틸이 tert-부틸인, 티에노피페리딘 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 산 부가염.

청구항 8

제1항에 있어서,

상기 티에노피페리딘 유도체가 하기 군으로부터 선택되는 것인, 티에노피페리딘 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 산 부가염.



청구항 9

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 약학적으로 허용가능한 산 부가염은 상기 티에노피페리딘 유도체를, 황산, 염산, 브롬화수소산, 인산, 타르타르산, 푸마르산, 말레산, 시트르산, 아세트산, 포름산, 메탄술폰산, p-톨루엔술폰산, 옥살산, 또는 숙신산과 반응시키는 것에 의해 제조되는 것인, 티에노피페리딘 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 산 부가염.

청구항 10

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항의 티에노피페리딘 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 산 부가염을 함유하는 약학 조성물.

청구항 11

제10항에 있어서,

약학적으로 허용가능한 담체를 더 함유하는 것인, 약학 조성물.

청구항 12

혈소판 응집을 방지하는 약제의 제조에 있어서의 제1항 내지 제9항 중 어느 한 항의 티에노피페리딘 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 산 부가염, 또는 제10항 또는 제11항의 약학 조성물의 용도.

청구항 13

심혈관 및 뇌혈관 질환의 치료 또는 예방용 약제의 제조에 있어서의 제1항 내지 제9항 중 어느 한 항의 티에노피페리딘 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 산 부가염, 또는 제10항 또는 제11항의 약학 조성물의 용도.

청구항 14

제13항에 있어서,

상기 심혈관 및 뇌혈관 질환이 심부전, 뇌졸중, 불안정 협심증 중 하나 이상인, 용도.

청구항 15

혈소판 응집을 방지하는 방법으로서, 제1항 내지 제9항 중 어느 한 항의 티에노피페리딘 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 산 부가염, 또는 제10항 또는 제11항의 약학 조성물을 투여하는 것을 포함하는 방법.

청구항 16

심혈관 및 뇌혈관 질환을 치료 또는 예방하는 방법으로서, 제1항 내지 제9항 중 어느 한 항의 티에노피페리딘 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 산 부가염, 또는 제10항 또는 제11항의 약학 조성물을 투여하는 것을 포함하는 방법.

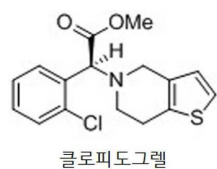
발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 유기 화학 분야 및 약제 화학 분야에 관한다. 보다 구체적으로, 본 발명은 티에노피페리딘 유도체 및 이의 약학적으로 허용되는 산 부가염에 관하며, 본 발명은 또한 티에노피페리딘 유도체의 제조 방법 및 혈소판 응집 방지 및 심혈관 및 뇌혈관 질환을 치료 및 예방하기 위한 약제의 제조에 있어서의 티에노피페리딘 유도체 및 이의 약학적으로 허용되는 산 부가염의 용도(사용)에 관한다.

배경 기술

[0002] 클로피도그렐(clopidogrel)은 티에노피페리딘 유도체 약제의 일종으로, 혈소판 활성을 효과적으로 저해할 수 있으며, 경피적 관상동맥 중재술(percutaneous coronary intervention)의 처치를 받은 환자 및 급성 관상동맥 증후군에 널리 사용되는 항혈소판제의 일종으로, 하기 구조식을 갖는다



[0003]

[0004] 클로피도그렐은 활성을 가지지 않는 프로드러그의 일종으로, 간의 사이토크롬 P450(CYP450)에 의해 활성 대사(산)물로 변환될 필요가 있다. 그 대사 과정은 다음과 같다.



[0005]

[0006] 이 대사물은 혈소판막 표면상의 아데노신 디포스페이트(ADP) 수용체 P2Y12와 결합하여, ADP와 혈소판 수용체의

결합 및 2차 ADP 매개 당단백질 GPIIb/IIIa 복합체 활성화를 차단하여, 혈소판 응집을 저해하는 역할을 한다. 문헌[Arterioscler. Thromb. Vase. Biol., 1999, 19 (8): 2002-2011] 참조. 클로피도그렐은 아급성 스텐트 혈전증의 발병률을 유의하게 낮출 수 있고, 사망률, 재발성 심근경색 및 기타 심혈관 질환을 감소시킬 수 있다. 그러나, 최근의 연구에서 약 11% 내지 44%의 환자가 클로피도그렐에 대해 낮은 반응성, 심지어 아무런 반응도 나타내지 않는다는 것이 밝혀졌는데, 이는 클로피도그렐 저항성(clopidogrel resistance)이라 정의된다. 문헌 [Am. Heart J., 2009, 157(2): 375-382] 참조.

[0007] 따라서, 신속한 작용, 고효능을 가지고, 임상에서의 클로피도그렐 저항성을 피할 수 있는 신규한 항혈전제를 개발할 필요성이 존재한다. 이와 함께, 생체이용률을 향상시키기 위해 제제화에 유리한 화합물을 찾는 것은 부작용을 줄이고, 용해, 흡수, 및 투여에 유리하다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0008] 본 발명의 목적은, 클로피도그렐 대사물 2-옥소클로피도그렐의 프로드럭으로서 작용하는 신규한 티에노피페리딘 유도체를 제공하여, 신속한 작용과 높은 생체이용률을 가진 항혈소판제를 개발하는 것이다.

[0009] 보다 상세하게, 본 발명의 하나의 목적은 광학 활성 티에노피페리딘 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 제공하는 것이다.

[0010] 본 발명의 다른 목적은, 활성 성분으로서 광학 활성 티에노피페리딘 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 가지는 약학 조성물을 제공한다.

[0011] 본 발명의 또 다른 목적은, 광학 활성 티에노피페리딘 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 제조 방법을 제공하는 것이다.

[0012] 본 발명의 또 다른 목적은, 혈소판 응집을 방지하기 위한 약물을 제조하는 데 있어서의 광학 활성 티에노피페리딘 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 또는 이들 화합물을 함유하는 약학 조성물의 용도(사용)를 제공하는 것이다.

[0013] 본 발명의 또 다른 목적은, 혈소판 응집을 방지하는 데 있어서, 광학 활성 티에노피페리딘 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 또는 이들 화합물을 함유하는 약학 조성물의 사용하는 방법을 제공하는 것이다.

[0014] 본 발명의 또 다른 목적은, 심혈관 및 뇌혈관 질환을 치료 또는 예방하기 위한 약물을 제조하는 데 있어서의 광학 활성 티에노피페리딘 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 또는 이들 화합물을 함유하는 약학 조성물의 용도(사용)를 제공하는 것이다.

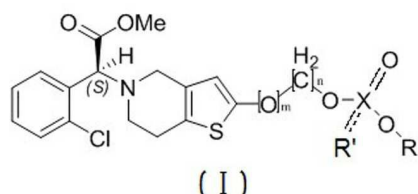
[0015] 본 발명의 또 다른 목적은, 심혈관 및 뇌혈관 질환을 치료 또는 예방하는 데 있어서, 광학 활성 티에노피페리딘 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 또는 이들 화합물을 함유하는 약학 조성물을 사용하는 방법을 제공하는 것이다.

과제의 해결 수단

[0016] 이에, 본 발명은 이하를 포함한다.

[0017] 1. 하기 일반식 (I)의 티에노피페리딘 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 산 부가염.

화학식 1

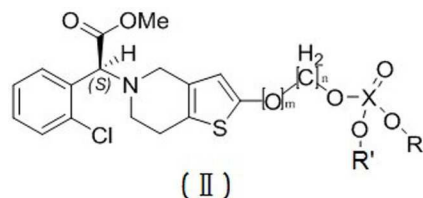


[0018]

[0019] (상기 식 중, $\overset{H}{R'}$ 은 -O-R 또는 =O이고; X는 P 또는 S이며; m은 0 또는 1이고; R, R'는 동일하거나 다를 수 있으며, 각각 독립적으로 H, 할로겐 치환 또는 미치환의 C₁-C₄ 직쇄 또는 분지쇄 알킬, 페닐 또는 치환된 페닐임)

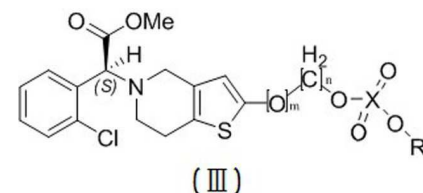
[0020] 2. 상기 1.에 있어서, 상기 티에노피페리딘 유도체가 하기 일반식(II) 또는 일반식(III)인 것인, 티에노피페리딘 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 산 부가염.

화학식 2



[0021]

화학식 3



[0022]

[0023] (상기 식 중, X는 P 또는 S이며; m은 0 또는 1이고; n은 0 또는 1이며; R, R'는 동일하거나 다르며, 각각 독립적으로 H, 할로겐 치환 또는 미치환의 C₁-C₄ 직쇄 또는 분지쇄 알킬, 페닐 또는 치환된 페닐임)

[0024] 3. 상기 1. 또는 2.에 있어서, X는 P이고; m은 0이며; n은 0이고; R, R'는 동일하거나 다르며, 각각 독립적으로 H, CH₃-, CH₃CH₂-, 프로필, CCl₃CH₂- 또는 페닐인, 티에노피페리딘 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 산 부가염.

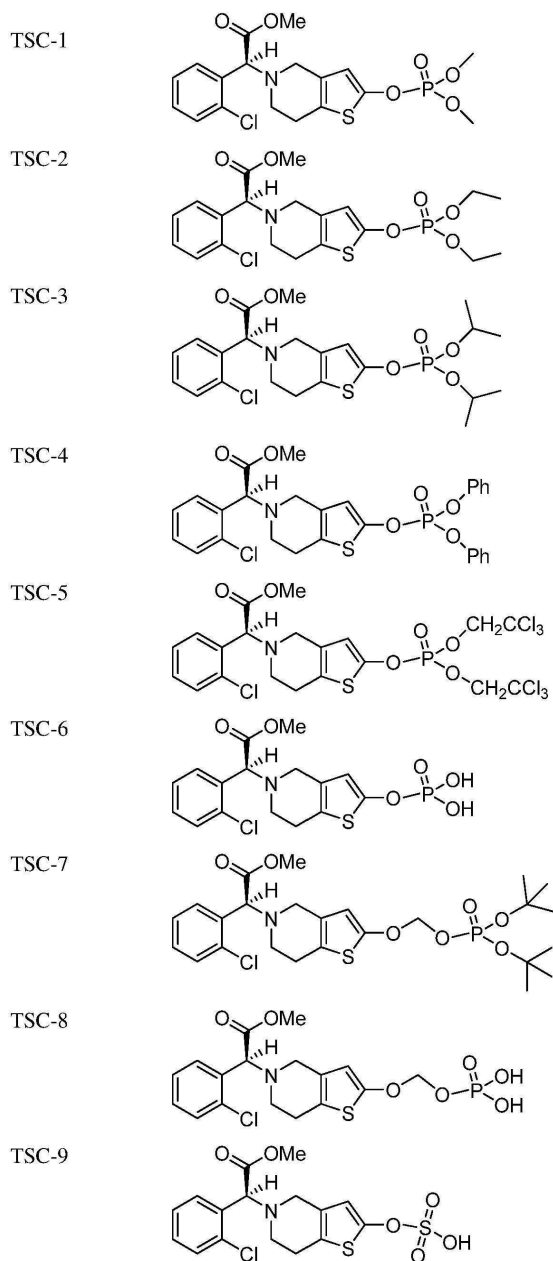
[0025] 4. 상기 3.에 있어서, 상기 프로필이 이소프로필인, 티에노피페리딘 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 산 부가염.

[0026] 5. 상기 1. 또는 2.에 있어서, X는 P이고; m은 1이며; n은 1이고; R, R'는 동일하거나 다르며, 각각 독립적으로 H, CH₃-, CH₃CH₂-, 프로필, CCl₃CH₂-, 부틸 또는 페닐인, 티에노피페리딘 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 산 부가염.

[0027] 6. 상기 1. 또는 2.에 있어서, X는 S이고; m은 0이며; n은 0이고; R, R'는 동일하거나 다르며, 각각 독립적으로 H, CH₃-, CH₃CH₂-, 프로필, CCl₃CH₂-, 부틸, 또는 페닐인, 티에노피페리딘 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 산 부가염.

[0028] 7. 상기 5. 또는 6.에 있어서, 상기 프로필이 이소프로필이고, 상기 부틸이 tert-부틸인, 티에노피페리딘 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 산 부가염.

[0029] 8. 상기 1.에 있어서, 상기 티에노피페리딘 유도체가 하기 군으로부터 선택되는 것인, 티에노피페리딘 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 산 부가염.



[0030]

[0031]

9. 상기 1. 내지 8. 중 어느 하나에 있어서, 상기 약학적으로 허용가능한 산 부가염은 상기 티에노피페리딘 유도체를, 황산, 염산, 브롬화수소산, 인산, 타르타르산, 푸마르산, 말레산, 시트르산, 아세트산, 포름산, 메탄술폰산, p-톨루엔술폰산, 옥살산, 또는 숙신산과 반응시키는 것에 의해 제조되는 것인, 티에노피페리딘 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 산 부가염.

[0032]

10. 상기 1. 내지 9. 중 어느 하나의 티에노피페리딘 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 산 부가염을 함유하는 약학 조성물.

[0033]

11. 상기 10.에 있어서, 약학적으로 허용가능한 담체를 더 함유하는 것인, 약학 조성물.

[0034]

12. 혈소판 응집을 방지하는 약제의 제조에 있어서의 상기 1. 내지 9. 중 어느 하나의 티에노피페리딘 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 산 부가염, 또는 상기 10. 또는 11.의 약학 조성물의 용도.

[0035]

13. 심혈관 및 뇌혈관 질환의 치료 또는 예방용 약제의 제조에 있어서의 상기 1. 내지 9. 중 어느 하나의 티에노피페리딘 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 산 부가염, 또는 상기 10. 또는 11.의 약학 조성물의 용도.

[0036]

14. 상기 13.에 있어서, 상기 심혈관 및 뇌혈관 질환이 심부전, 뇌졸중, 불안정 협심증 중 하나 이상인, 용도.

[0037]

15. 혈소판 응집을 방지하는 방법으로서, 상기 1. 내지 9. 중 어느 하나의 티에노피페리딘 유도체 또는 이의 약

학적으로 허용가능한 산 부가염, 또는 상기 10. 또는 11.의 약학 조성물을 투여하는 것을 포함하는 방법.

[0038] 16. 심혈관 및 뇌혈관 질환을 치료 또는 예방하는 방법으로서, 상기 1. 내지 9. 중 어느 하나의 티에노피페리딘 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 산 부가염, 또는 상기 10. 또는 11.의 약학 조성물을 투여하는 것을 포함하는 방법.

발명의 효과

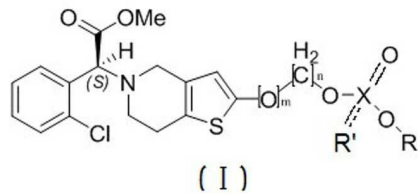
[0039] 본 발명에 있어서의 티에노피페리딘 유도체 및 이의 약학적으로 허용가능한 염은 혈소판 응집 저해에 효과적으로 사용될 수 있어서, 심부전, 뇌졸중, 불안정 협심증 등과 같은 심혈관 및 뇌혈관 질환을 포함하나, 이에 제한되지 않는, 혈소판 응집에 의해 유발되는 다양한 질환의 치료 또는 예방에 효과적으로 사용될 수 있다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0040] 상기 목적을 달성하기 위해, 본 발명은 다음의 기술적 특징을 채용한다.

[0041] 본 발명은 식 (I)의 광학 활성 티에노피페리딘 유도체 및 이의 약학적으로 허용가능한 염, 또는 상기 화합물을 활성 성분으로서 포함하는 약학 조성물을 제공한다.

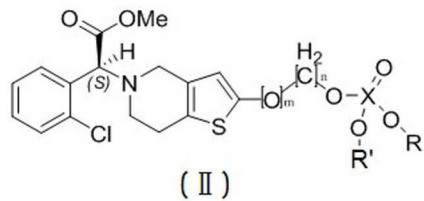
화학식 4



[0042]

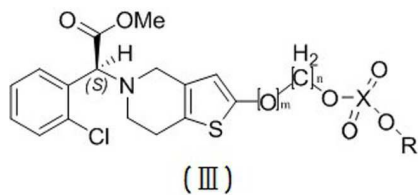
[0043] 상기 식 (I) 중, R' 은 -O-R 또는 =O일 수 있으며, 다시 말해, 본 발명에 있어서 식 (I)의 화합물은 식(II) 또는 식(III)에 의해 표시될 수 있다.

화학식 5



[0044]

화학식 6



[0045]

[0046] 식 (I) 내지 식 (III) 중, X는 P 또는 S이며; m은 0 또는 1이고; n은 0 또는 1이며; R, R'는 동일하거나 다를 수 있으며, 각각 독립적으로 H, 할로겐 치환 또는 미치환의 C₁-C₄ 직쇄 또는 분지쇄 알킬, 페닐 또는 치환된

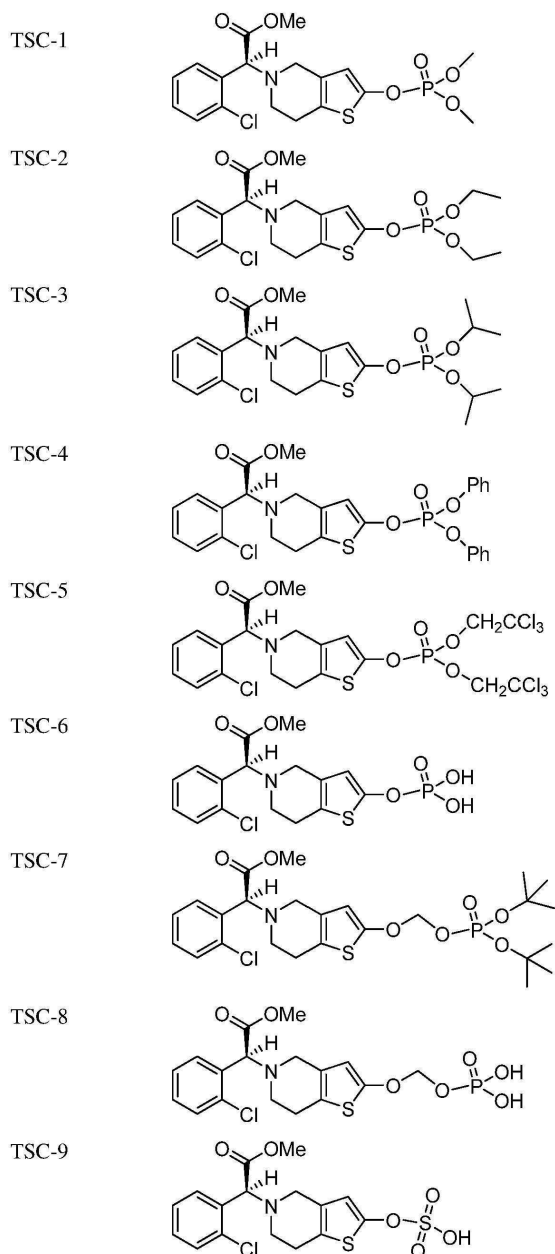
페닐이다.

[0047] 바람직하게는, X는 P이고; m은 0이며; n은 0이고; R, R'는 동일하거나 다를 수 있으며, 각각 독립적으로 H, CH₃-, CH₃CH₂-, 프로필, CCl₃CH₂- 또는 페닐이고; 보다 바람직하게는, 상기 프로필이 이소프로필이다.

[0048] 또는, 바람직하게는, X는 P이고; m은 1이며; n은 1이고; R, R'는 동일하거나 다를 수 있으며, 각각 독립적으로 H, CH₃-, CH₃CH₂-, 프로필, CCl₃CH₂-, 부틸 또는 페닐이고; 보다 바람직하게는, 상기 프로필이 이소프로필이고, 상기 부틸이 tert-부틸이다.

[0049] 또는, 바람직하게는, X는 S이고; m은 0이며; n은 0이고; R은 H, CH₃-, CH₃CH₂-, 프로필, CCl₃CH₂-, 부틸, 또는 페닐이고; 보다 바람직하게는, 상기 프로필이 이소프로필이고, 상기 부틸이 tert-부틸이다.

[0050] 가장 바람직하게, 본 발명의 티에노피페리딘 유도체는 하기 화합물들로 표시된다.



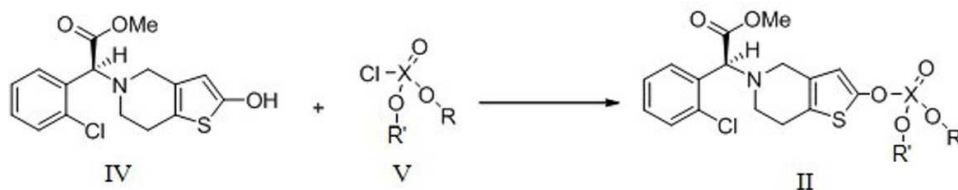
[0051]

[0052] 다른 측면에서, 본 발명은 티에노피페리딘 유도체의 약학적으로 허용가능한 산 부가염을 포함한다. 여기서 허용가능한 산 부가염은 티에노피페리딘 유도체를 다음의 유기산 또는 무기산과 반응시키는 것에 의해 제조한다: 황산, 염산, 브롬화수소산, 인산, 타르타르산, 푸마르산, 말레산, 시트르산, 아세트산, 포름산, 메탄술폰산, p-톨루엔술폰산, 옥살산, 숙신산 등.

[0053] 또 다른 측면에서, 본 발명은 티에노피페리딘 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 산 부가염의 제조 방법을 제공한다.

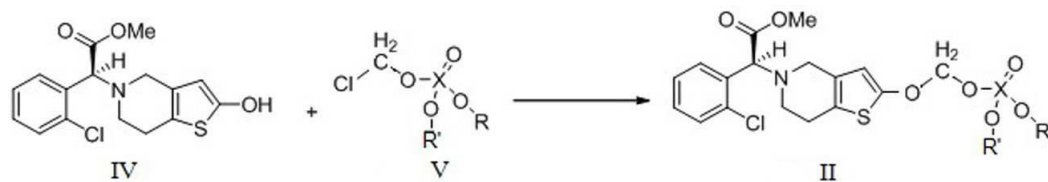
[0054] 예를 들어, 본 발명의 티에노피페리딘 유도체 (II)의 제조 방법은 다음과 같다.

[0055] $m=0$, $n=0$ 인 경우,



[0056]

[0057] $m=1$, $n=1$ 인 경우,

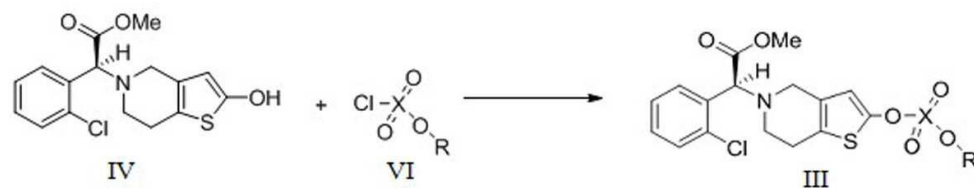


[0058]

[0059] 여기서, 치환체의 정의는 상술한 바와 같다.

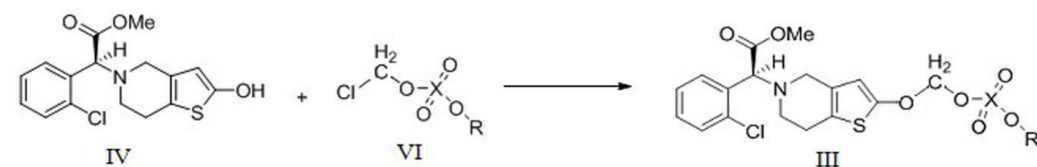
[0060] 본 발명의 티에노피페리딘 유도체 (III)의 제조 방법은 다음과 같다.

[0061] $m=0$, $n=0$ 인 경우



[0062]

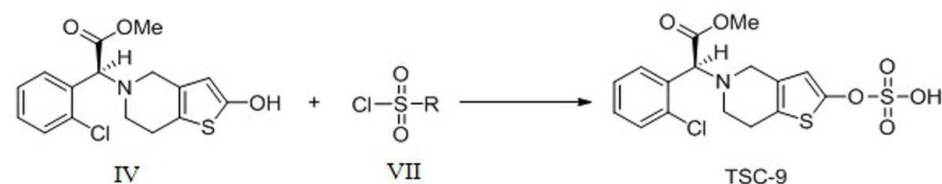
[0063] $m=1$, $n=1$ 인 경우



[0064]

[0065] 여기서, 치환체의 정의는 상술한 바와 같다. 그 외, 식 (VI)는 나트륨염으로 치환될 수도 있다.

[0066] 보다 상세하게, 본 발명의 상세한 설명에 따르면, 화합물 TSC-9는 다음의 방법에 의해 제조될 수 있다.



[0067]

[0068] 여기서, R은 염소 또는 수산기(하이드록실)이다.

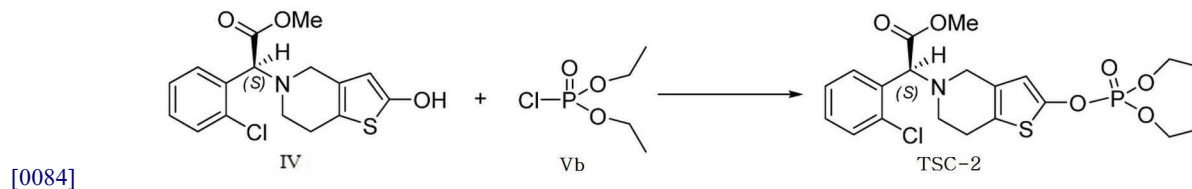
[0069] 식 (IV)의 화합물의 제조 방법에 대해서는 문헌[Journal of Medicinal Chemistry, 2012, 55(7), 3342-3352]을 참고할 수 있다.

[0070] 또 다른 측면에서, 본 발명은 약학 조성물을 제공하는데, 이 약학 조성물은 티에노피페리딘 유도체 또는 그 약학적으로 허용가능한 산 부가염을 활성 성분으로 포함한다. 필요에 따라, 이 약학 조성물은 약학적으로 허용가

) = 4:1) 를 사용하여 정제한 후, 화합물TSC-1 (245mg, 수율 92%) 을 얻었다.

[0082] ^1H NMR(400 MHz, CDCl_3): δ 7.67-7.65 (m, 1H), 7.42-7.40 (m, 1H), 7.31-7.26 (m, 2H), 6.25 (d, 1H), 4.91 (s, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 3.64-3.60 (m, 1H), 3.51-3.48 (m, 1H), 2.89-2.87 (m, 2H), 2.75-2.73 (m, 2H), MS: m/z 446 $[\text{M}+1]^+$.

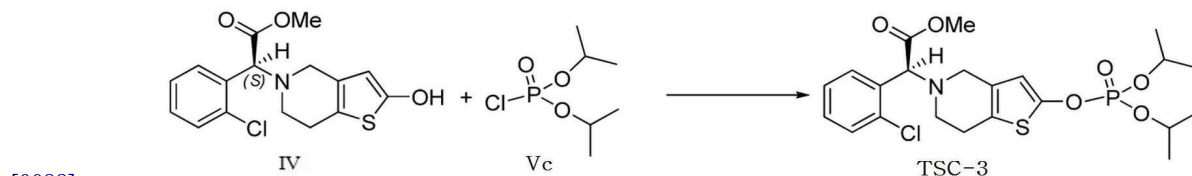
[0083] 제조예 2



[0085] 2-옥소클로피도그렐 중간체IV (500mg, 1.5mmol) 을10ml의 무수 테트라하이드로퓨란에 용해하고, -20°C 로 냉각하여, 리튬 디소프로필아미드 (2.0M, 1.25 ml, 2.5mmol) 를 첨가하고, 30분간 교반하여, 화합물 Vb (311mg, 1.8mmol) 를 상기 반응 용액에 첨가하고, 자연적으로 실온으로 상승시켜, 12시간동안 반응시키고, 4% 염산으로 급냉하여, 100ml 에틸아세테이트를 첨가하고, 탄화수소나트륨 및 포화 염수로 각각 유기상을 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조하고, 여과 및 농축했다. 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(PE:EA=4:1) 를 사용하여 정제한 후, 화합물TSC-2 (660mg, 수율 93%) 을 얻었다.

[0086] ^1H NMR(400 MHz, CDCl_3): δ 7.69-7.66 (m, 1H), 7.43-7.41 (m, 1H), 7.33-7.28 (m, 2H), 6.27 (d, 1H), 4.91 (s, 1H), 4.27-4.18 (m, 4H), 3.73 (s, 3H), 3.65-3.61 (m, 1H), 3.52-3.49 (m, 1H), 2.90-2.87 (m, 2H), 2.76-2.74 (m, 2H), 1.39-1.36 (dt, 6H). MS: m/z 474 $[\text{M}+1]^+$.

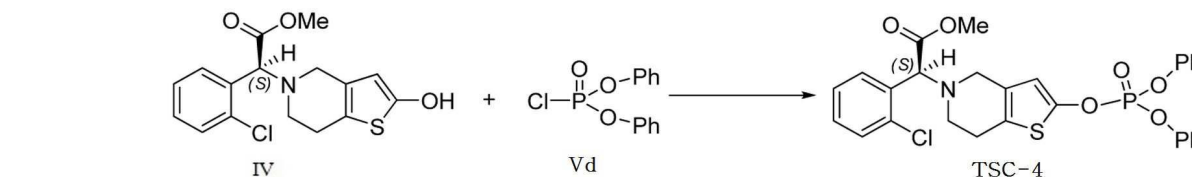
[0087] 제조예 3



[0089] 2-옥소클로피도그렐 중간체 IV (150mg, 0.45mmol) 을5ml의 무수 테트라하이드로퓨란에 용해하고, -20°C 로 냉각하여, 리튬 디소프로필아미드 (2.0M, 0.4ml, 0.8mmol) 를 첨가하고, 20분간 교반하여, 화합물 Vc (108mg, 0.54mmol) 를 상기 반응 용액에 첨가하고, 자연적으로 실온으로 상승시켜, 12시간동안 반응시키고, 4% 염산으로 급냉하여, 50ml 에틸아세테이트를 첨가하고, 탄산수소나트륨 및 포화 염수로 각각 유기상을 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조하고, 여과 및 농축했다. 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(PE:EA=2:1) 를 사용하여 정제한 후, 화합물TSC-3 (192mg, 수율 85%) 을 얻었다.

[0090] ^1H NMR(400 MHz, CDCl_3): δ 7.68-7.67 (m, 1H), 7.41-7.39 (m, 1H), 7.34-7.28 (m, 2H), 6.28 (d, 1H), 4.92 (s, 1H), 4.74 (m, 2H), 4.26-4.17 (m, 4H), 3.73 (s, 3H), 3.64-3.61 (m, 1H), 3.53-3.49 (m, 1H), 1.28 (d, 12H). MS: m/z 502 $[\text{M}+1]^+$.

[0091] 제조예 4

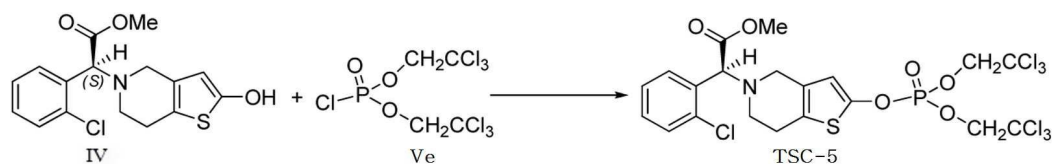


[0093] 2-옥소클로피도그렐 중간체 IV (100mg, 0.3mmol) 을5ml의 무수 테트라하이드로퓨란에 용해하고, -20°C 로 냉각하여, 리튬 디소프로필아미드 (2.0M, 0.25ml, 0.5mmol) 를 첨가하고, 20분간 교반하여, 화합물 Vd (97mg,

0.36mmol) 를 상기 반응 용액에 첨가하고, 자연적으로 실온으로 상승시켜, 12시간동안 반응시키고, 4% 염산으로 급냉하여, 50ml 에틸아세테이트를 첨가하고, 탄산수소산나트륨 및 포화 염수로 각각 유기상을 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조하고, 여과 및 농축했다. 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(PE:EA=2:1) 를 사용하여 정제한 후, 화합물TSC-4 (162mg, 수율 95%) 을 얻었다.

[0094] ^1H NMR(400 MHz, CDCl_3): δ 7.71-7.68 (m, 1H), 7.47-7.42 (m, 5H), 7.35-7.24 (m, 10H), 6.28 (d, 1H), 4.92 (s, 1H), 3.64-3.60 (m, 1H), 3.51-3.48 (m, 1H), 2.89-2.87 (m, 2H), 2.75-2.73 (m, 2H), MS: m/z 570 $[\text{M}+1]^+$.

[0095] 제조예 5

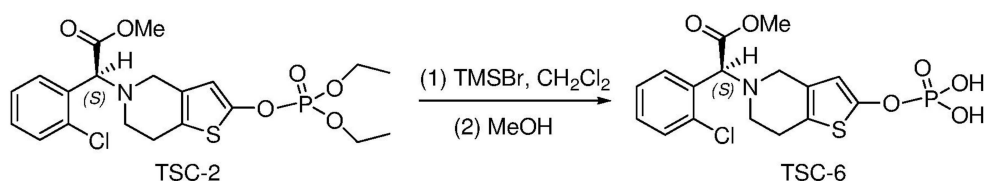


[0096]

[0097] 2-옥소클로피도그렐 중간체 IV (300mg, 0.9mmol) 을15ml의 무수 테트라하이드로퓨란에 용해하고, -20°C 로 냉각하여, 리튬 디소프로필아미드 (2.0M, 0.75ml, 1.5mmol) 를 첨가하고, 20분간 교반하여, 화합물 Ve (493mg, 1.3mmol) 를 상기 반응 용액에 첨가하고, 자연적으로 실온으로 상승시켜, 12시간동안 반응시키고, 4% 염산으로 급냉하여, 200ml 에틸아세테이트를 첨가하고, 탄산수소나트륨 및 포화 염수로 각각 유기상을 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조하고, 여과 및 농축했다. 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(PE:EA=3:1) 를 사용하여 정제한 후, 화합물TSC-5 (400mg, 수율 65%) 을 얻었다.

[0098] ^1H NMR(400 MHz, CDCl_3): δ 7.68-7.67 (m, 1H), 7.41-7.39 (m, 1H), 7.34-7.28 (m, 2H), 6.28 (d, 1H), 4.92 (s, 1H), 4.26-4.17 (m, 4H), 3.73 (s, 3H), 3.64-3.61 (m, 1H), 3.53-3.49 (m, 1H), 2.92-2.88 (m, 2H), 2.76-2.75 (m, 2H). MS: m/z 678 $[\text{M}+1]^+$.

[0099] 제조예 6

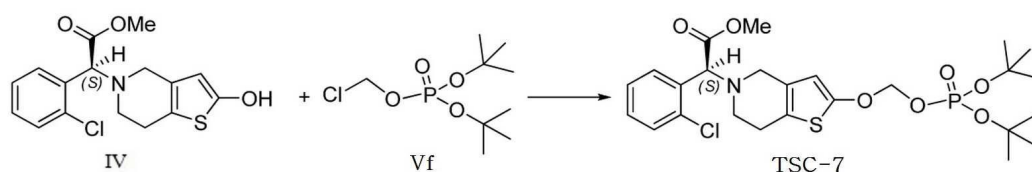


[0100]

[0101] TSC-2 (500 mg, 1.04 mmol) 를 10ml의 건조(dry) 디클로로메탄에 용해하고, TMSBr (1.7ml, 13mmol) 를 첨가하여, 실온에서 12시간 반응시켜, 반응을 정지시키고, 감압하에서 용매를 제거하여, 10ml의 메탄올을 첨가하고, 1 시간동안 교반하였다. 반응 용액을 직접 농축하고, 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(n-부탄올:포름산:물=5:5:1)에 의해 정제하여, 화합물 TSC-6 (390mg, 수율 90%) 을 얻었다.

[0102] ^1H NMR(400 MHz, DMSO): δ 7.60 (d, 1H), 7.53 (d, 1H), 7.41-7.40 (m, 2H), 6.24 (s, 1H), 4.91 (s, 1H), 3.67 (s, 3H), 3.56 (s, 2H), 2.85 (brs, 2H), 2.66 (brs, 2H), MS: m/z 418 $[\text{M}+1]^+$.

[0103] 제조예 7



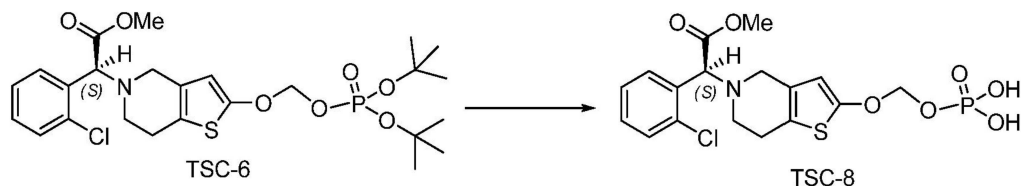
[0104]

[0105] 2-옥소클로피도그렐 중간체 IV (500mg, 1.5mmol) 을5ml의 무수 테트라하이드로퓨란에 용해하고, -20°C 로 냉각하여, 리튬 디소프로필아미드 (2.0M, 1.25 ml, 2.5mmol) 를 첨가하고, 20분간 교반하여, 화합물 Vf (466 mg, 1.8 mmol) 를 상기 반응 용액에 첨가하고, 자연적으로 실온으로 상승시켜, 12시간동안 반응시키고, 4% 염산으로

급냉하여, 100ml 에틸아세테이트를 첨가하고, 탄산수소나트륨 및 포화 염수로 각각 유기상을 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조하고, 여과 및 농축했다. 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(PE:EA = 2:1) 를 사용하여 정제한 후, 화합물TSC-7 (269mg, yield 32%) 을 얻었다.

[0106] ^1H NMR(400 MHz, CDCl_3): δ 7.69-7.65 (m, 1H), 7.42-7.40 (m, 1H), 7.31-7.24 (m, 2H), 6.17 (s, 1H), 5.46 (s, 1H), 5.43 (s, 1H), 4.91 (s, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.64-3.60 (m, 1H), 3.50-3.47 (m, 1H), 2.91-2.88 (m, 2H), 2.75-2.72 (m, 2H), 1.50 (s, 18H). MS: m/z 560 $[\text{M}+1]^+$.

[0107] 제조예 8

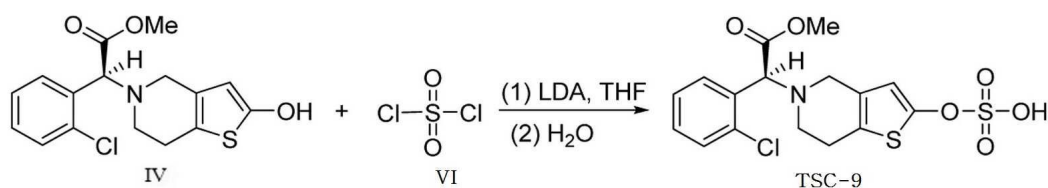


[0108]

[0109] TSC-6 (500mg, 0.89mmol) 를 10ml의 디클로로메탄에 용해하고, 트리플루오로아세트산 (2ml) 를 첨가하여, 실온에서 1시간 교반하고, 감압하에서 농축하고, 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(n-부탄올:포름산:물=5:5:1)에 의해 정제하여, 화합물 TSC-8 (140mg, 수율 35%) 을 얻었다.

[0110] ^1H NMR(400 MHz, DMSO): δ 7.62-7.60 (m, 1H), 7.54-7.41 (m, 3H), 6.18 (s, 1H), 5.84 (s, 1H), 5.37-5.32 (d, 2H), 4.26-3.98 (m, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.74-3.66 (m, 2H), 3.15-3.00 (m, 2H), MS: m/z 448 $[\text{M}+1]^+$.

[0111] 제조예 9



[0112]

[0113] 2-옥소클로피도그렐 중간체 IV (500mg, 1.5mmol) 을5ml의 무수 테트라하이드로퓨란에 용해하고, -20°C 로 냉각하여, 리튬 디소프로필아미드 (LDA, 2.0M, 1.25 ml, 2.5mmol) 를 첨가하고, 20분간 교반하여, 화합물VI를 상기 반응 용액에 첨가하고, 자연적으로 실온으로 상승시켜, 12시간동안 반응시키고, 4% 염산으로 급냉하여, 100ml 에틸아세테이트를 첨가하고, 탄산수소나트륨 및 포화 염수로 각각 유기상을 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조하고, 여과 및 농축했다. 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(PE:EA = 2:1) 를 사용하여 정제한 후, 화합물TSC-9 (269mg, 수율 32%) 을 얻었다.

[0114] ^1H NMR(400 MHz, CDCl_3): δ 7.59 (s, 1H), 7.39-7.37 (m, 1H), 7.27-7.26 (d, 2H), 6.50 (brs, 1H), 6.34 (s, 1H), 4.97 (s, 1H), 3.68-3.58 (m, 5H), 2.90-2.73 (m, 4H); MS: m/z 418 $[\text{M}+1]^+$.

[0115] 실험예 1 본 발명의 화합물의 약리학 연구

[0116] 방법

[0117] 소(小) 용량(투여량)의 ADP ($0.9\mu\text{mol/l}$ 미만의 농도를 가짐) 을 혈소판 현탁액에 첨가하였다. 이로써, 신속하게 혈소판을 응집시킬 수 있으나, 이후 분해되었다(deaggregation). 중(中) 용량(투여량)의 ADP (약 $1.0\mu\text{mol/l}$) 를 첨가한 경우, 제1의 농축상이 종료한 후 분해되자마자 제2의 비가역적 농축상이 나타났다. 비가역적 농축상의 최대 응집률(aggregation rate)을 이용하여 응고 작용(coagulation function)에 대한 대상(피시험) 제품의 효과를 평가할 수 있다. 이 시험에서는, 프리실사(precil company)의 NJ4형 세미-혈소판 응집 분석기(Semi-Platelet Aggregation Analyzer)를 사용하여, 혈소판 응집에 대한 대상 제품(타슬리 홀딩 그룹(Tasly Holding Group. Co. Ltd)에 의해 제공됨)의 저해 효과를 조사하였다.

[0118] 재료

- [0119] 동물 : 수컷 위스타 래트, 체중230-250g, 베이징 바이탈 리버 래보라토리 애니멀 테크놀로지사(Beijing Vital River Laboratory Animal Technology Co. Ltd.)로부터 입수, 동물 인증 번호:SCXK (Jing) 2007-0001.
- [0120] 시약: ADP, 시그마사로부터 입수; 클로피도그렐(clopidogrel)은 문헌[Chinese Journal of Medicinal Chemistry 2007, 17 (3) 163-165]에 기재된 방법을 참고하여 제조; 프라스그렐(prasugrel)은 문헌[Chinese Journal of Pharmaceuticals 2012, 43 (8) 647-649]에 기재된 방법을 참고하여 제조; 비카그렐(vicagrel)은 문헌[Journal of Medicinal Chemistry, 2012, 55(7), 3342-3352]에 기재된 방법을 참고하여 제조.
- [0121] 대상 제품: 7가지 대상 제품(subject product) 모두는 타슬리 홀딩 그룹으로부터 제공되었음.
- [0122] 투여량: 대상 제품을 CMC 중에 0.25중량%의 농도로 현탁하고, 3mg/kg(체중)의 투여량, 2ml의 투여 용적으로 투여하였음.
- [0123] 단계
- [0124] 동물군의 분류: 시험 래트를, 체중에 기초하여, 음성 대조군, 클로피도그렐군, 프라스그렐군, 비카그렐군, TSC-1군, TSC-2군, TSC-3군, TSC-4군, TSC-5군, TSC-6군, TSC-7군, TSC-8군 및 TSC-9군으로 랜덤하게 나누고, 각 군의 래트수를 표 1에서 나타내었다.
- [0125] 약물을 래트에 투여한 후 2시간이 경과한 시점에, 메부바르비탈(펜토바르비탈)로 마취하고, 대동맥으로부터 출혈시키고, 구연산나트륨 1:9로 항응고시켰다. 원심분리에 의해 혈소판이 풍부한 혈장과 혈소판이 빈약한 혈장을 얻었고, 이 둘의 용적비는 혈소판이 빈약한 혈장:혈소판이 풍부한 혈장=3:1이었다.
- [0126] 결과

표 1

ADP 에 의해 유발된 혈소판 응집의 최대 응집률에 대한 본 발명의 화합물의 효과

군	투여량 mg/kg	n	혈소판 비가역적 농축상의 최대 응집률
음성 대조군	--	5	61.22±4.73
클로피도그렐군	3	5	46.77±8.28*
프라스그렐군	3	3	20.72±18.84*
비카그렐군	3	2	32.36±5.14*
TSC-1 군	3	2	45.8±3.55*
TSC-2 군	3	3	41.7±7.43*
TSC-3 군	3	3	38.7±4.27*
TSC-4 군	3	3	46.5±8.16*
TSC-5 군	3	3	39.1±5.66*
TSC-6 군	3	3	29.6±5.33*
TSC-7 군	3	3	39.2±6.16*
TSC-8 군	3	3	32.7±9.21*
TSC-9 군	3	3	25.7±3.25*

*정상군과의 비교, P<0.001.

- [0127]
- [0128] ADP에 의해 유발된 혈소판 응집의 실험에서, 각 대상 제품은 혈소판 응집을 명백하게 저해하는 효과를 가지며, 혈소판 제2상 응집을 역전시켜, 분해를 유발할 수 있다. 따라서, 본 발명에 있어서의 티에노피페리딘 유도체 및 이의 약학적으로 허용가능한 염은 혈소판 응집을 방지하기 위해 효과적으로 사용될 수 있다.
- [0129] 혈소판은 정상적인 응고 메커니즘의 중요한 구성성분이고, 병리학적 혈전을 형성하는 중요한 인자이다. 혈소판 응집은 동맥내 혈전을 형성하는 데 개시 인자로서, 심혈관 및 뇌혈관 질환(예를 들어, 심부전, 뇌졸중, 불안정 협심증 등)의 개시(발병)에 있어서 중요한 역할을 한다. 혈소판 응집을 저해함으로써, 혈전증이 감소하는 한편, 심혈관 및 뇌혈관 질환의 발병율도 감소한다. 따라서, 혈소판 응집의 저해는 심혈관 및 뇌혈관 질환의 치료 또는 예방과 밀접한 연관성을 가진다.

[0130] 그러므로, 본 발명에 있어서의 티에노피페리딘 유도체 및 이의 약학적으로 허용가능한 염은 혈소판 응집 저해에 효과적으로 사용될 수 있어서, 심부전, 뇌졸중, 불안정 협심증 등과 같은 심혈관 및 뇌혈관 질환을 포함하나, 이에 제한되지 않는, 혈소판 응집에 의해 유발되는 다양한 질환의 치료 또는 예방에 효과적으로 사용될 수 있다.